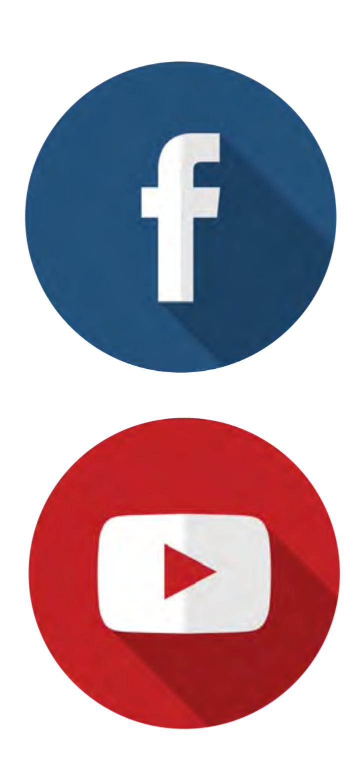
In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful

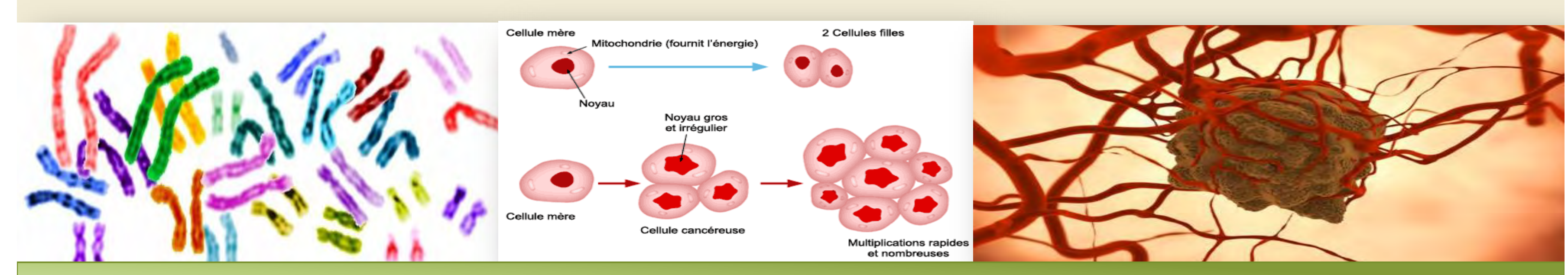






UNIVERSITE D'ALGER
Faculté de Médecine et de Médecine Dentaire ZIANIA (Château Neuf)

GÉNÉTIQUE DU CANCER



COURS DE GENETIQUE -2016-2017-

1-Introduction

2-Origine génétique et monoclonale du cancer

3- Les gènes du cancer

1-Les oncogènes

- ❖ Oncogène résultant d'une infection virale
- ❖ Formation d'oncogène sans intervention virale
- ❖ Particularités des oncogènes

2-Les gènes suppresseurs de tumeur

- ❖ Le gène P53
- ❖ Le gène RB1

4-Les Cancers héréditaires

5- Cytogénétique du cancer

- ❖ LYMPHOME DE BURKITT
- ❖ Leucémie myéloïde chronique- LMC

- Les cancers ou tumeurs malignes résultent d'une croissance illimitée et autonome d'un clone cellulaire(Cette prolifération cellulaire aboutit à une masse tumorale ou néoplasie maligne).

- Destruction du tissu normal, envahissement des tissus environnants, et peut donner des métastases à distance.

- En l'absence de traitement: décès de l'individu atteint. le phénomène peut commencer à partir d'une cellule qui a subit des mutations(dysfonction du cycle cellulaire+++, UV, substance chimique) et qui a échappé au système de réparation de l' ADN.

- Plusieurs mécanismes de réparation de l'ADN sont mis en jeu mais la réparation n'est pas toujours possible ; lorsque la **cellule anormale** est **viable,** elle peut être à l'origine de l'apparition d'un « **néoplasie maligne** ».

ORIGINE GENETIQUE DU CANCER

-Les anomalies du nombre et de structure des chromosomes sont trouver dans les cellules tumorales.

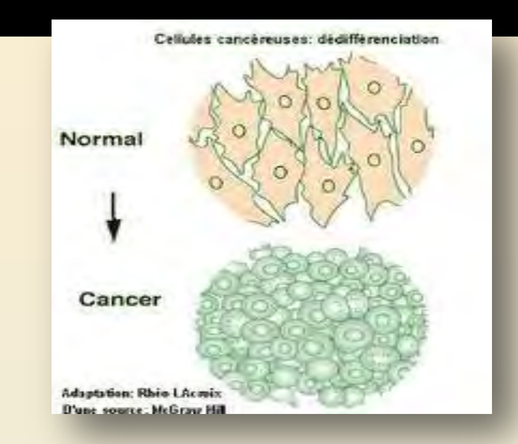
-la récurrence du même type d'aberration chromosomique dans le même type de tumeur.

-La majorité des facteurs étiologiques (causes)(radiations ionisantes, UV, certaines infections virale, certains produits chimiques……) qui provoquent les mutations de l'ADN conduisent à l'apparition du cancer.

-l'existence de certaines formes de cancers familiaux héréditaires.

ORIGINE MONOCLONALE DU CANCER

→ Les cellules d'une tumeur maligne appartiennent toutes à un même clone cellulaire.



→ Une cellule normale subit une **modification de son génome**, elle acquiert des propriétés biologiques nouvelles avec un **potentiel prolifératif illimité** et donne naissance à **un clone cellulaire** ayant les mêmes caractéristiques.

LES GENES DU CANCER

-Le cancer est un phénomène **multi-étapes** résultant de l'altération de **Gènes clés** dans le mécanisme de prolifération cellulaire.

Les gènes sont représentés par:

→ LES ONCOGENES.

→ LES GENES SUPPRESSEURS DE TUMEUR.

Ces deux types de gènes ont des effets opposés au cours de la carcinogénèse (transformation de la cellule normale en cellule cancéreuse) :

→ GENES DE REPARATION DE L'ADN.

LES ONCOGENES

-C

cellule eucaryote normale.

-Oncogène (provient) → proto–oncogène ayant subit une mutation qui affecte son niveau d'expression entrainant une surexpression et hyperactivité de la protéine codée, (surexprimé, hyper activé cellulaire..).

-Plus + de 20 proto-oncogène ont été identifié et divisés en plusieurs familles: myc, src, sis…(en fct de la protéine synthétisé)

-Les oncogènes ont des fonction primordiale dans la cellule normale: **Croissance, prolifération, régulation du métabolisme, différentiation cellulaire**.

-La **conversion** d'un proto-oncogène en oncogène peut se faire ;

1-soit par l'intermédiaire **d'une infection virale;**

2- soit **sans intervention virale.**

Oncogènes résultants d’une infection virale

retro virus

transcriptase inverse transcris l'ARN viral en ADN pro-viral pour s’intégré au génome)

-Proto-oncogène que le virus prélève lors de son passage dans la cellule hôte →subit des modifications pour donner un Oncogène qui sont en fait, au départ, des gènes cellulaires normaux

-Quand le virus colonise une autre cellule hôte, l’oncogène est intégré dans le génome.

Exp: oncogène viral V-src transmis par le virus RVS(Rous Sarcoma Virus) responsable du sarcome de poulet.

Oncogènes sans intervention virale

La conversion d'un proto-oncogène en oncogène peut se produire par:

-Amplification du gène: la cellule maligne comporte plusieurs copies du gène.

-Translocation mettant le proto-oncogène prés d'un gène activateur.

- Mutation → élimination de l'élément inhibiteur du gène.

-Délétion de quelques nucléotides (mutation ponctuelle) ou d'une grande partie du gène ce qui va aboutir par exemple à élimination de l'élément inhibiteur du gène (silencer).

Cas particulier

Un virus qui pénètre dans une cellule en apportant avec lui non pas un oncogène mais un élément activateur qui provoque l'emballement d'un proto-oncogène de structure normale (donc **augmentation** de la concentration du **produit codé par ce proto-oncogène** dans la cellule)

→ c'est une **mutation par insertion** d'un promoteur viral.

Particularités des oncogènes

-Un oncogène faisant intervenir les virus est nommé **V- onc.**

-Un oncogène ne faisant pas intervenir les virus est nommé **C- onc.**

L'oncogène agit comme ALLELE DOMINANT: Les mutations d'oncogènes sont dominantes il suffit qu'il existe sur un seul des deux loci homologues pour qu'il s'exprime et que la cellule subisse des modifications fonctionnelles.

En plus de leur rôle dans la transformation maligne les oncogènes sont responsables du potentiel d'envahissement des tissus voisins et de la formation des métastases ainsi que la **résistance au traitement.**

Remarque :

En général, il **faut l'action de plusieurs oncogènes en même temps,** ou d'un oncogène avec d'autres types de gènes pour que résulte une **transformation maligne.**

LES GENES SUPPRESSEURS DE TUMEUR

Ce sont des gènes normaux de la cellule agissant sur la **régulation du cycle** et la **différenciation cellulaire**. leur produit **empêche la cellule de se transformer** en cellule maligne.

-C'est leur absence ou mutations (inactivations) qui permet à la **tumeur de se développer**.

-Ces gènes agissent comme **des allèles récessifs**: il faut que les **deux allèles soient mutés** pour qu'il y ait cancer.

LE GENE DE LA P53

-Est situé Chr 17 dans la région 17 P 1.3.1.

- Produit une **phosphoprotéine nucléaire (P53)**→ **facteur de transcription**

-Son **rôle majeur** est la transition de la cellule de la phase G1 à la phase S du cycle cellulaire.

-Dans **sa forme initiale(native);**elle empêche la cellule à rentrer dans la **phase S**. Quand elle est phosphoryle, cette fonction est perdue.

Fonctions de la P53

-L

l'ADN comme suit:

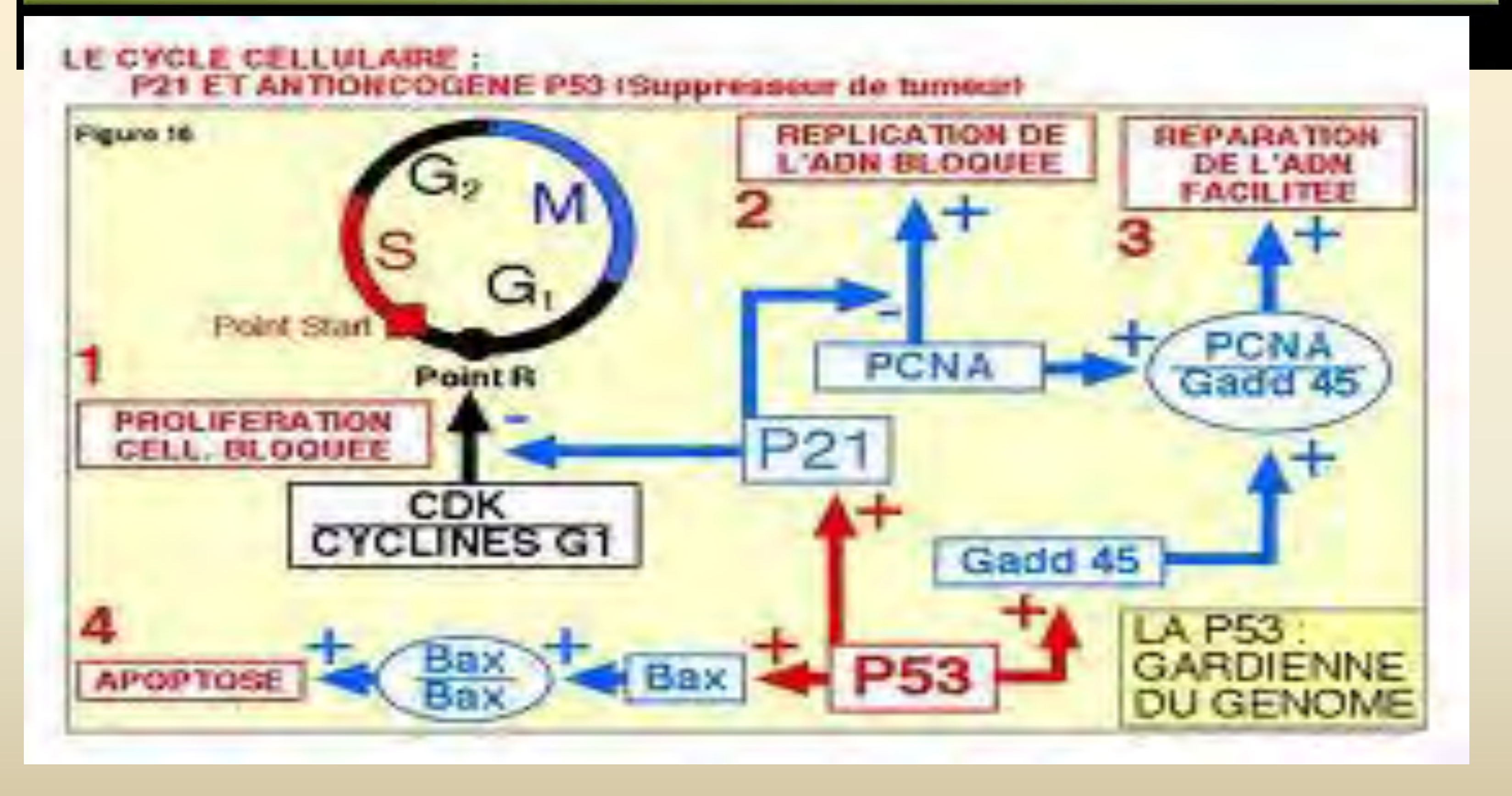
→ Les dommages produits dans l'ADN provoquent l'accumulation de P53 dans le noyau.

→la P53 arrête le cycle cellulaire et le bloque en G1 pour permettre aux systèmes de **réparations de réparer l'ADN.**

→Si les **lésions persistent** la **P53** engage la cellule vers **l' apoptose**.

***Dans le **cancer**, la **P53 est inactivée ou absente (mutation);** les cellules ne s'arrêtent pas pour réparer les lésions de l'ADN ,Ceci conduit à la sélection de clones cellulaires néoplasiques

Fonctions de la P53



Fonctions de la P53

Anomalie du cycle cellulaire,
Perturbation du métabolisme cellulaire

mdm2 p53 → p53

Arrêt de la division cellulaire
↓
Réparation de l'ADN
Résolution des anomalies
↓
Reprise de la division

Apoptose
↓
Elimination de la cellule endommagée

STABILITÉ CELLULAIRE ET GÉNÉTIQUE

LE GENE RB1

→ retrouve au niveau ch.13 de la région 13P.1.4

→ code pour une phosphoprotéine pRB : facteur de transcription nécessaire à la **progression du cycle cellulaire vers la division.**

→ la pRB est inactivée par phosphorylation dans la cellule normale.

→ son inactivation(mutation) provoque le RETINOBLASTOME

(néoplasie maligne au dépend des cellules embryonnaires de la rétine).

LE RETINOBLASTOME

-40 % des rétinoblastomes sont héréditaires:

-Surviennent chez le nourrisson ou l'enfant,

-bilatéraux (touche les 02 yeux)

-et s'associent à un **risque à d'autres cancers.**

-La **première mutation est germinale** puis survient une **mutation somatique** qui provoque le cancer.

-60 % sont sporadiques:

-surviennent chez l'adulte,

-unilatéraux,

- il n'y a pas de risque de survenue d'autres cancer.

-Les deux mutations sont **somatiques.**

CANCERS HEREDITAIRES

-Plusieurs familles ont des prédispositions à certains cancers (sein, ovaire, colon….).

-peuvent être le résultat d'une mutation dans la lignée germinale ***des gènes suppresseurs de tumeur***

- Ainsi, quand toutes les cellules somatiques d'un individu porte un allèle mutant ➡ RISQUE ELEVE DE FORMATION DE TUMEUR(risque accru de mutation de l'allèle normal « rôle de l'environnement »)

Exemples de cancers héréditaires

- Cancer de la prostate.
- Rétinoblastome : gène RB1 (chromosome 13)
- Cancer du sein: gène BRCA1 (chrom 17), BRCA2 (chromosome 13)
- Xeroderma pigmentosum : Maladie autosomale récessive, se caractérise par une très grande sensibilité aux UV solaires (enfants lune). Les personnes atteintes n'ont pas d' endonucleases mise en jeu lors du processus de réparation de l'ADN, il en résulte un nombre considérable de cellules cutanées endommagées qui vont proliférer et conduire à un cancer cutané.
- Adénocarcinome du colon.
- Tumeurs de Wilms Chr 11 P : tumeur embryonnaire du rein

CYTOGENETIQUE DU CANCER

Le cancer est caractérisé par la présence d'un nombre ↑↑ de cellules en mitoses souvent anormales.

De nombreux cancers possèdent des anomalies spécifiques:

aneuploïdies, polyploïdies,translocations, inversions, délétions, ch en anneaux, ch doubles minutes(fragments d'un ch géant anormal)……………………………

LYMPHOME DE BÜRKITT

-

-Lymphome a cellules b matures leucémie à cellules de Burkitt

-Fréquent en Afrique Sub- tropicale(Angola , Malawi , Mozambique

Zambie , Zimbabwe).

-Survient surtout chez l'enfant

-En relation avec **virus Epstein Barr**

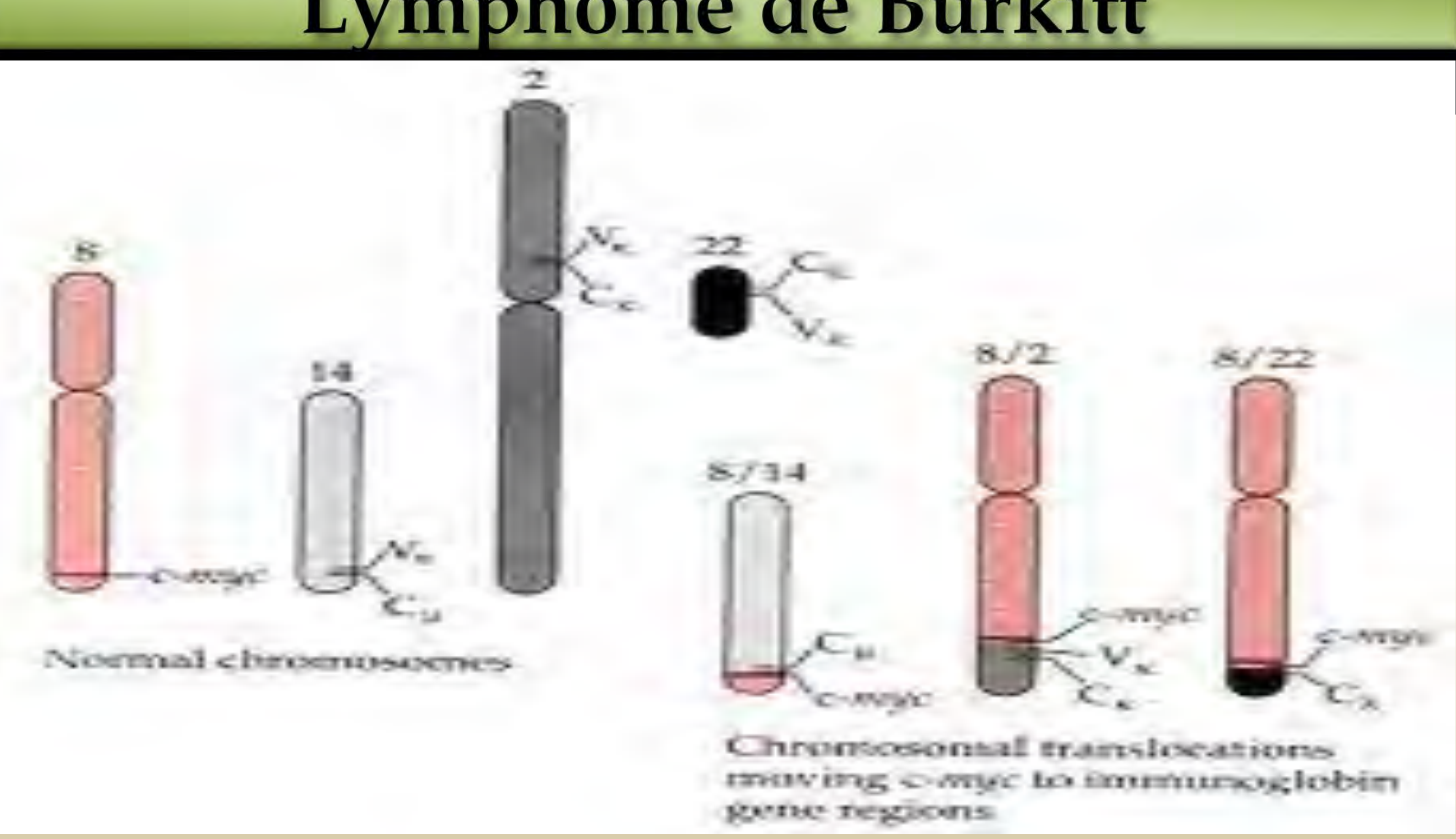
-Tumeur au niveau des maxillaires(tumeur abdominale parfois associée)

-Translocation entre le ch. 8 et l'un des ch. 14, 2, 22

-Le plus souvent **t(8,14)**:le proto-oncogène «myc»(ch8) se retrouve à coté de **l'activateur du gène** de la chaine lourde l' immunoglobine (Ig),

→ une augmentation de la transcription du proto-oncogène **DONC stimulation** importante de la division cellulaire. (surtout au niveau du tissu lymphoïde).

Lymphome de Burkitt



Lymphome de Burkitt

← Centromere Telomere →

8q24 5´ Promoter sequences | Exon 1 | Exon 2 | Exon 3 3´ *MYC*

← Centromere Telomere →

14q32 3´ E | Switch/Constant | E | J_H D_H V_H 5´ *IGH*

5´ 5´

t(8;14)(q24;q32) 3´ E | Switch/Constant | Exon 2 | Exon 3 3´ *IGH–MYC*

Nature Reviews | Cancer

LEUCEMIE MYELOÏDE CHRONIQUE

-Cancer du sang

-Proliferation MYÉLOÏDE MONOCLONALE

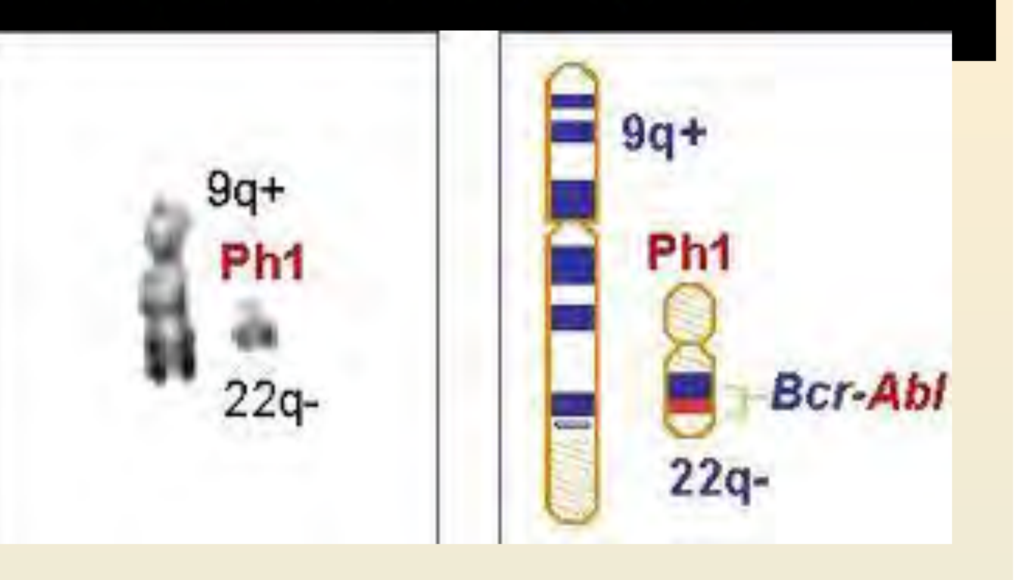
-Maladie de l'adulte

-Anomalie: chromosome PHILADELPHIE :t(9;22)

-CONSEQUENCE DE LA TRANSLOCATION: fusion de deux proto-oncogènes bcr et abl qui va donner naissance à l'oncogène bcr/abl(deux proto- oncogène fusionnent).

LEUCEMIE MYELOÏDE CHRONIQUE

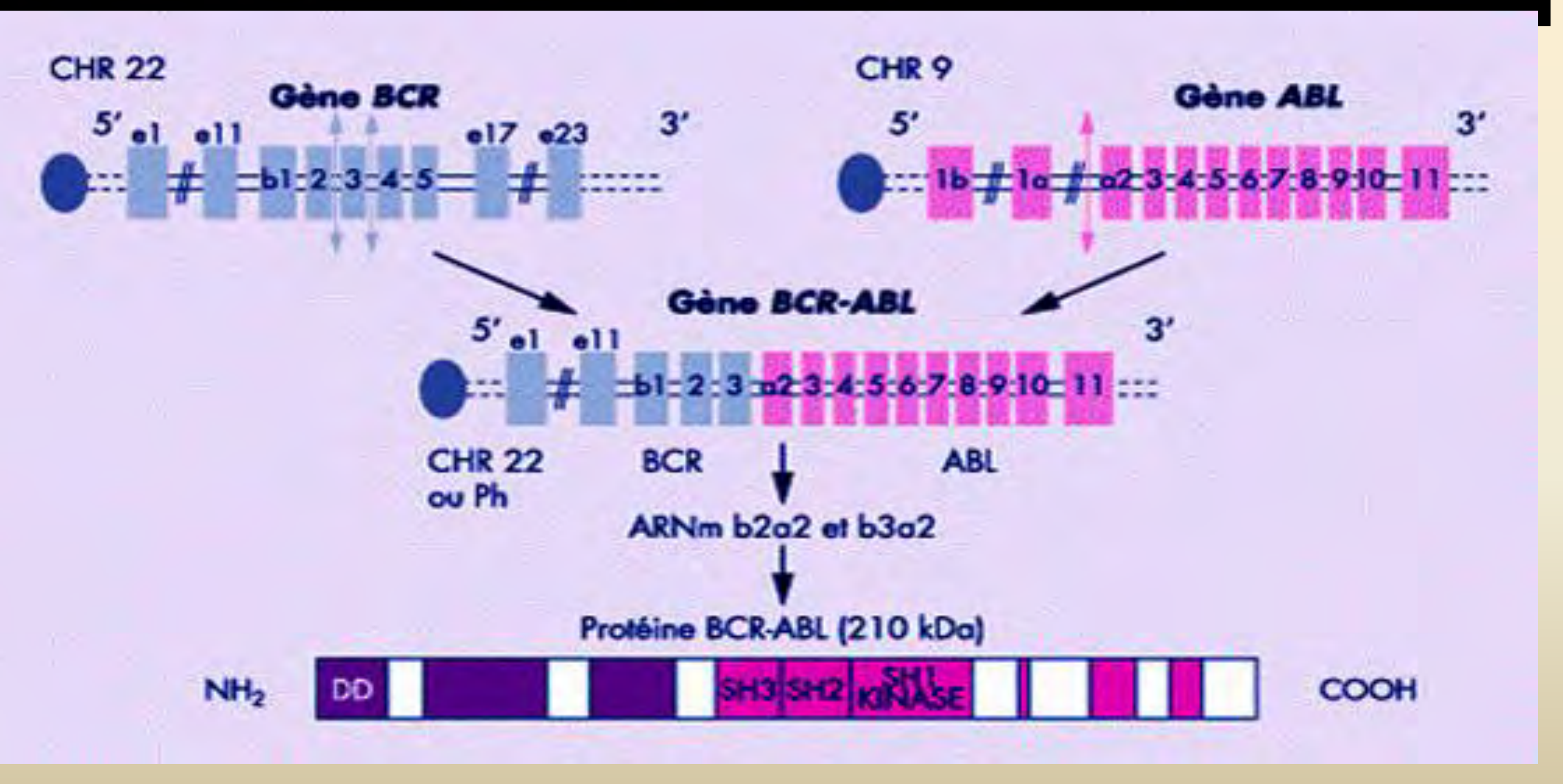
Le chromosome Philadelphie est composé de :



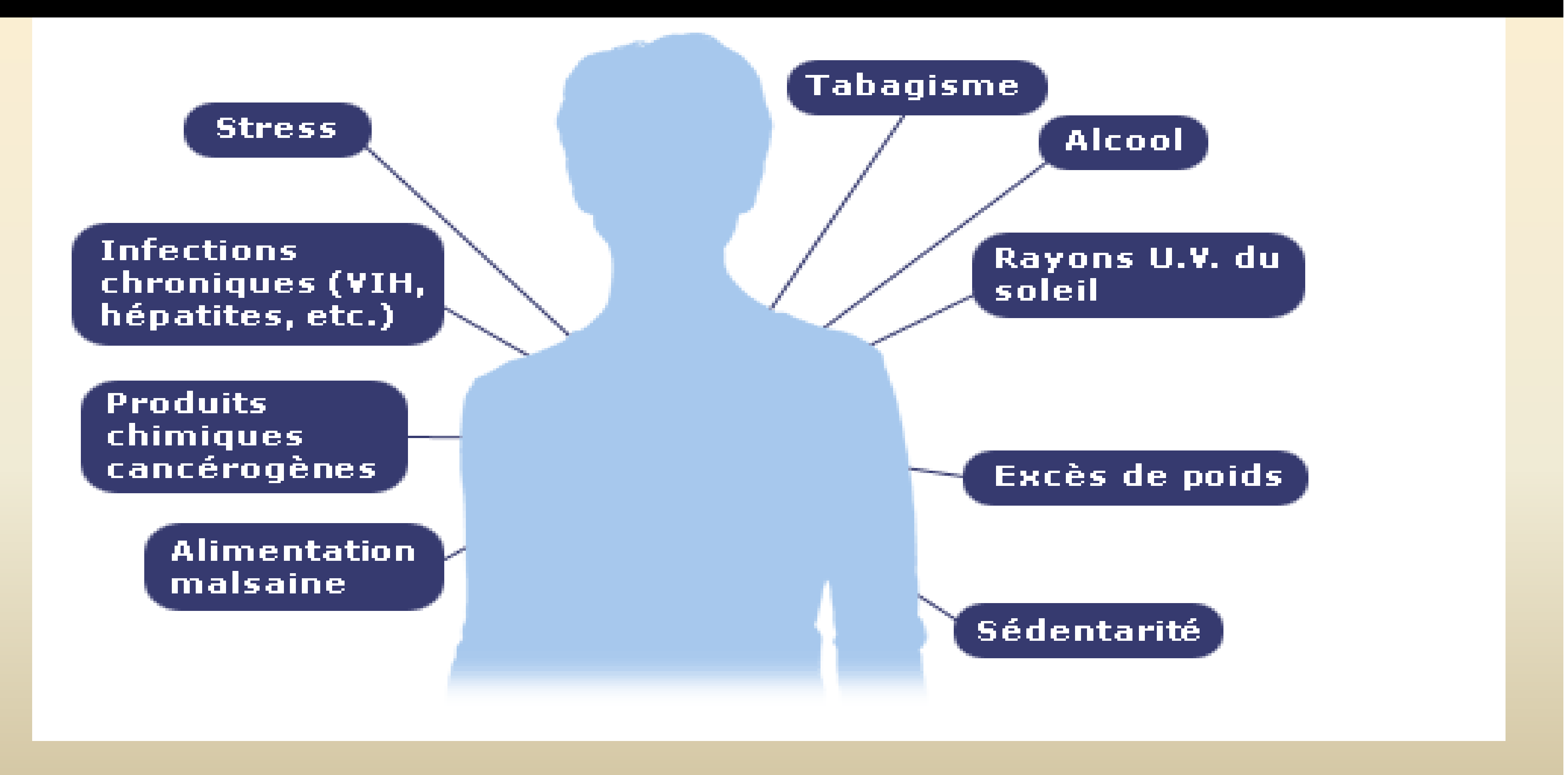
- Bras court du chromosome 22.
- Tiers proximal du bras long du chromosome 22 q
- Petit segment distal du bras long du chromosome 9q

naissance à l'oncogène bcr/a

LEUCEMIE MYELOÏDE CHRONIQUE



Facteurs de risque du cancer



Réduction du risque d'être atteint de cancer

12

La Commission européenne, en coopération avec l'Organisation mondiale de la Santé, a récemment rédigé un document contenant 12 recommandations basées sur des résultats de recherches, ce qui peut réduire le risque de cancer.

1-Ne pas fumer et ne pas utiliser de tabac ni de produits dérivés..

2-Assurez-vous que votre maison et que votre lieu de travail ne soient pas exposés a la fumée.

3-Gardez un poids corporel sain.

4-Pratiquez dans votre vie quotidienne une activité physique. Limitez le temps que vous passez assis.

5-Ayez une alimentation saine:

- *Mangez beaucoup de légumes et de fruits.*
- *Limitez votre consommation d'aliments riches en calories, en gras et en sucre et évitez les boissons sucrées.*
- *Évitez les viandes transformées, limiter la consommation de viande rouge et les aliments riches en sel*

Réduction du risque d'être atteint de cancer

6-Il

7. Évitez les séjour prolongé au soleil, surtout pour les enfants. Utilisez un écran solaire. Ne pas utiliser les cabines de bronzage.

8. Sur votre lieu de votre travail, Protégez-vous contre les substances cancérigènes (amiante, radiations, fumées…).

9. Vérifiez si vous êtes exposé à des niveaux élevés de rayonnement de radon dans votre maison.

10. Les femmes:

- *L'allaitement réduit le risque de cancer chez la mère. Si cela est possible, allaiter votre bébé.*
- *les thérapies hormonales augmente le risque de cancer. Limiter la consommation de ces médicaments.*

11. Assurez-vous que vos enfants aient reçu les vaccins:

- *Hépatite B (pour les nourrissons)*
- *La vaccination contre le virus du papillome humain (VPH) pour les filles, avant les premiers rapports sexuels.*

12. Prendre part à des programmes nationaux de dépistage pour la détection précoce du cancer :

- *cancer colorectal (femmes et hommes).*
- *Le cancer du sein (femmes).*
- *Le cancer du col (femmes.*

Ne pas oublié de vérifiez les antécédents de cancer dans votre famille


Merci de votre
attention
et
prenez soin de vous